

Moderní přístupy k primárním imunodeficiencím: uplatnění molekulární a funkční diagnostiky v terapii

NV18-05-00162

*Řešitel: prof. MUDr. Anna Šedivá, DSc.
Příjemce: Fakultní nemocnice v Motole*

*Spolupříjemce: Univerzita Karlova, 2. lékařská fakulta
Spolupracovníci: doc. MUDr. Eva Froňková, Ph.D.*

Grantový projekt AZV NV18-05-00162 se zabýval oblastí onemocnění nazývaných primární imunodeficeince, což jsou vrozené poruchy imunity vzniklé na genetickém podkladě. Jedná se o vzácná onemocnění postihující prakticky jakoukoli součást imunitního systému, která se projevují širokou škálou klinických projevů od nejtěžších onemocnění s chyběním složek buněčné imunity spojených s fatálním průběhem k lehčím formám, kde je možné léčebně zasáhnout. Diskutovaný grantový projekt si kladl za cíl komplexní přístup k celé skupině těchto nemocí.

V počátku projektu řešitelé definovali cíle rozčleněné na 4 oblasti, zahrnující v první řadě zejména ustanovení národní spolupráce v oblasti vrozených poruch imunity, nutné k sestavení významnějších kohort pacientů. Další cíle se věnovaly genetické a funkční specifikaci nově nalezených imunodeficiencí. V posledním cílovém projektu se řešitelé snažili uplatnit přesné poznání alterované imunitní reakce k nastavení cílené personalizované terapie.

Národní spolupráce je v oblasti vzácných onemocnění zásadně důležitá. V oblasti vrozených poruch imunity probíhá v rámci pracovní skupiny pro Primární imunodeficeince při společnosti pro alergologii a klinickou imunologii, ČSAKI. Tato spolupráce byla v průběhu řešení nadále posílena, i přes složitější období ovlivněné pandemickou situací, a odrazila se v několika publikacích mapujících výskyt nádorových onemocnění u pacientů s poruchou imunity na národní úrovni, dále ve studii výskytu autoprotilátek u onemocnění COVID (běžná variabilní imunodeficeince) a posléze i ve zmapování rizik a závažnosti průběhu infekce COVID-19 u pacientů s poruchami imunity v celonárodním pohledu.

Na úrovni hledání nových genetických příčin a jejich funkčních důsledků řešitelé opětovně pracovali v široké týmové spolupráci a snažili se uplatnit tento postup u všech neobjasněných pacientů. Uzavřené reporty byly publikovány a ve všech případech, kdy to bylo možné, byli pacienti léčeni moderními personalizovanými přístupy korekcí jejich imunitní poruchy.

Při vzniku pandemie COVID-19 se řešitelé zapojili do rozsáhlého mezinárodního konsorcia, které se ustanovilo k ověření hypotézy, že závažné až fatální průběhy COVID-19, které nejsou vysvětlitelné známými rizikovými faktory, nasedají na poruchu imunity. Rozsáhlou prací celosvětového konsorcia se tato hypotéza potvrdila a ukázalo se, že 3 % závažných průběhů jsou způsobena vrozenými deficiencemi v oblasti interferonů I. typu, které za normálních okolností brání infekci již na jejím vstupu v oblasti sliznic. Naprosto překvapivým a převratným výsledkem práce konsorcia, nazývaného COVID Human Genetic Effort, CHGE, byl

nález autoprotilátek blokujících právě interferony I. typu, což vede k podobným důsledkům jako vrozené deficience v tomto systému. Takové autoprotilátky byly nalezeny u 10-15 % pacientů se závažným průběhem COVID-19. Pátrání po původu těchto autoprotilátek přineslo naprosto překvapivé zjištění, že se takové IFN I. typu vázající autoprotilátky nacházejí až u 5% běžné populace ve starším věku přibližně nad 70 let a do určité míry to vysvětlilo riziko věku spojené s onemocněním COVID-19.

Grantový projekt splnil své definované cíle, upevnil spolupráci odborníků na národní úrovni, vedl k získání nových poznatků v oblasti vrozených poruch imunity, začlenil národní centra na respektované úrovni do mezinárodní vědecké komunity a přispěl k celosvětovému úsilí hledání mechanismů infekce COVID-19. Silná národní síť imunodeficitních center přispěla též k hladkému zavedení screeningu SCID, nejtěžší poruchy imunity, na národní úrovni od začátku roku 2022.

Zdroj: brožura MZ ČR vydaná u příležitosti udílení Ceny ministra zdravotnictví za zdravotnický výzkum a vývoj, 2022